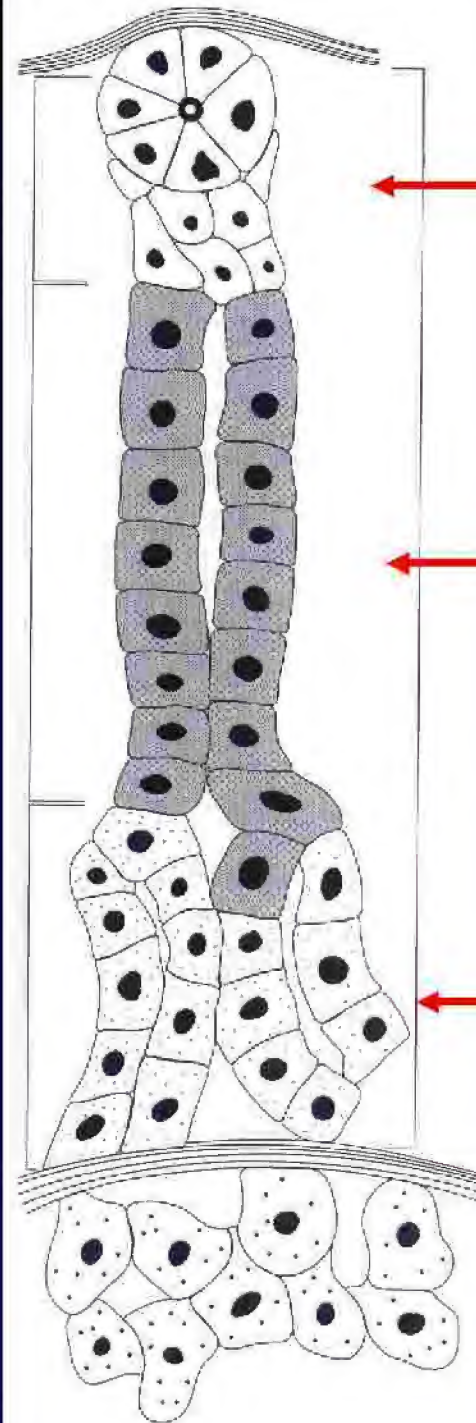
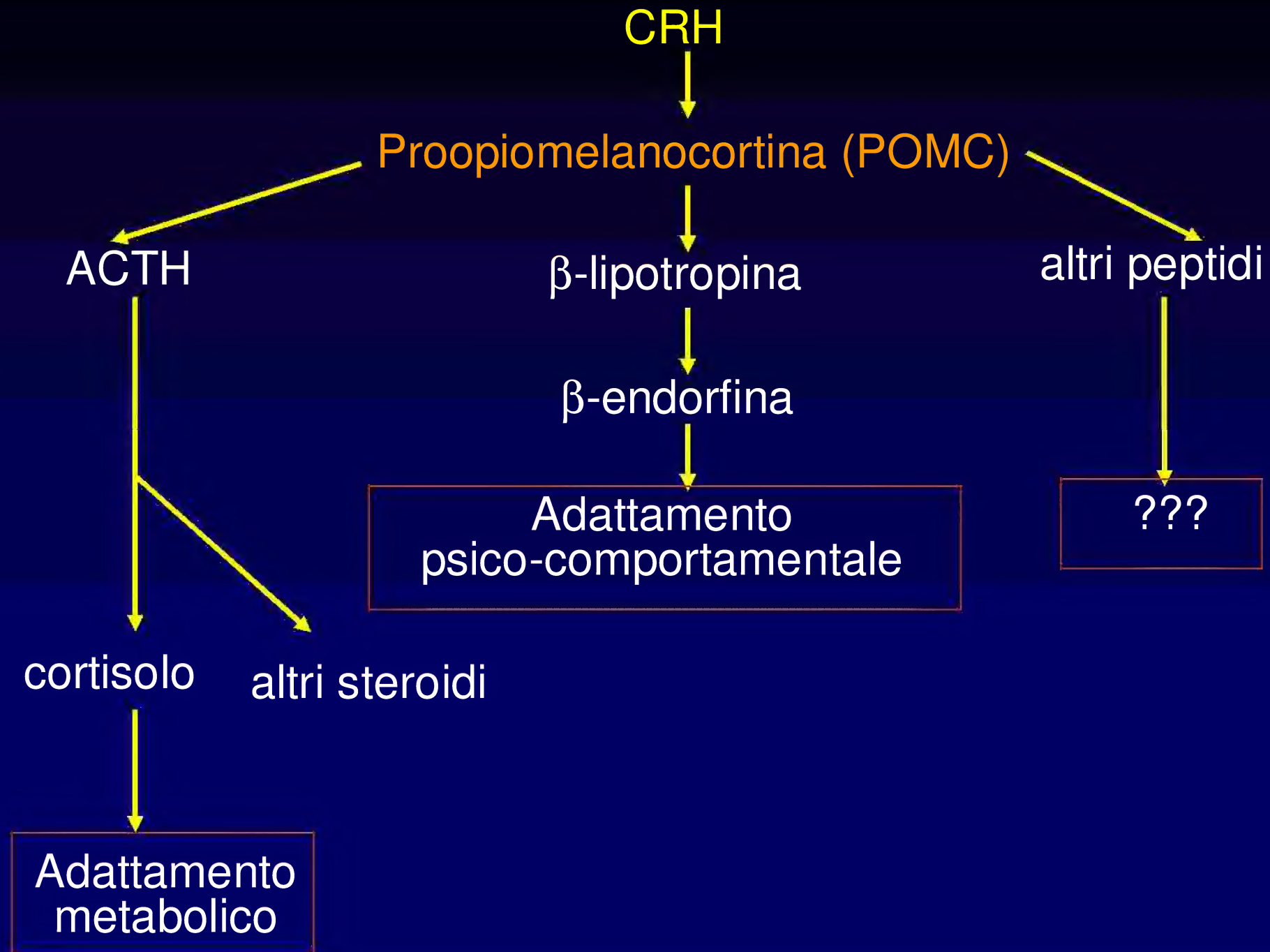
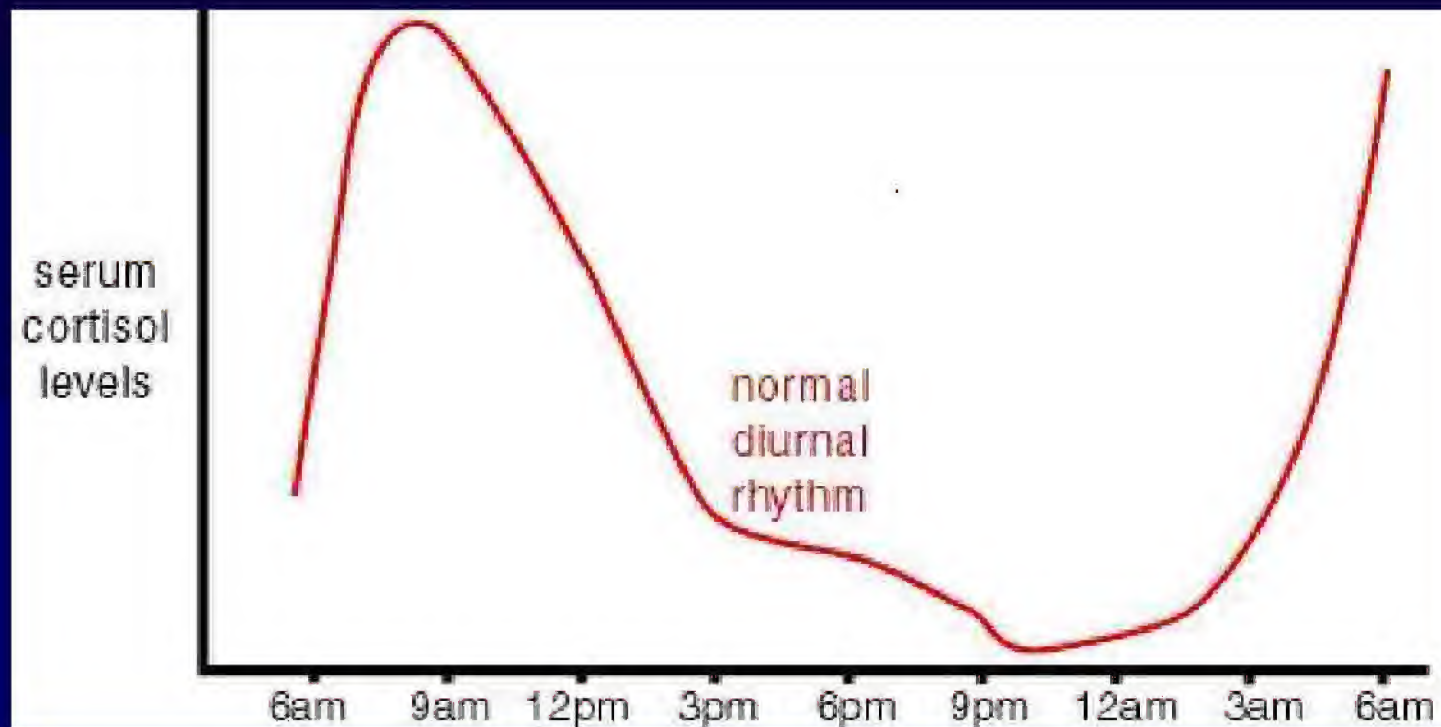
Anatomia del surrene

glomerulosa
fascicolata
reticolare
Corteccia surrenalica
Midollare surrenalica

Organizzazione morfo-funzionale del cortico-surrene

Stimolo fisiologico	Settore ghiandolare	Ormone prodotto
Renina	Glomerulosa	Aldosterone
ACTH	Fascicolata	Cortisolo
ACTH (?)	Reticolare	Androgeni

STRESS
CRH
AVP
ritmo circadiano
fattori emotivi
ACTH
Cortisolo
ADATTAMENTO

CRH
Proopiomelanocortina (POMC)
ACTH
β-lipotropina
altri peptidi
β-endorfina
Adattamento
psico-comportamentale
???
cortisolo
altri steroidi
Adattamento
metabolico

Ritmo circadiano del cortisolo

EFFETTI GENERALI DEI GLICOCORTICOIDI - 1

Effetti metabolici (controinsulari):

- aumento lipolisi e chetogenesi
- catabolismo proteico / inibizione sintesi (eccetto feg   o)
- aumento gluconeogenesi
- aumento glicogenolisi epatica
- ridotta utilizzazione del glucosio

Effetti cardiovascolari:

- aumento gittata cardiaca
- aumento tono vasale (facilitazione azione ormoni vasocostrittori)

Effetti plastici

- inibizione attività fibroblasti
- inibizione attività osteoblasti e attivazione osteoclasti
- aumento escrezione renale e ridotto assorbimento intestinale di calcio

EFFETTI GENERALI DEI GLICOCORTICOIDI - 2

Effetti renali:

- azione mineralcorticoide / stimolo renina
- aumento filtrazione glomerulare (facilitazione escrezione sodio e acqua, contrapposta all'azione mineralcorticoide)

Effetti su altri ormoni:

- ridotta conversione da T4 a T3 (con riduzione TSH)
- inibizione secrezione gonadotropine

Altri effetti

- riduzione risposta immunitaria e infiammatoria
- modificazioni tono umore

Principali ormoni corticosurrenalici e patologie correlate

Ormone	Sede prevalente di sintesi	Quadro clinico in caso di secrezione	
		Eccessiva	Ridotta
Aldosterone	Glomerulare	Iperaldosteronismo	Ipoaldosteronismo
Cortisolo	Fascicolare	S. di Cushing	Iposurrenalismo
Androgeni	Reticolare	Iperandrogenismo; pseudopubertà precoce	Alterazioni della differenziazione sessuale (deficit enzimatici)

Insufficienza surrenalica primitiva
Epidemiologia

Prevalenza 5/100.000

2-3:1

Cause di insufficienza surrenalica primitiva

Patologia autoimmune (80%)

Tubercolosi (20%)

Forme rare

- emorragia surrenalica bilaterale (sepsi, terapia anticoagulante, trombosi delle vene surrenaliche, etc.)
- metastasi
- resistenza all’ACTH
- deficit enzimatici congeniti

Cause iatrogene (farmaci, interventi chir., irradiazione)

Clinica dell'iposurrenalismo

- astenia, adinamia, prostrazione
- anoressia, dispepsia, nausea
- dimagramento
- ipotensione
- iperpigmentazione cutanea e mucosa (iposurr.primitivo)
- alterazioni psichiche (irritabilità, depressione, psicosi)
- riduzione dei peli pubici e ascellari
- amenorrea
- altre patologie autoimmuni associate
- diuresi ridotta

- neutropenia, linfocitosi,eosinofilia
- iperkaliemia, iposodiemia
- ipoglicemia a digiuno, ipersensibilità all'insulina

Manifestazioni psichiche nel m. di Addison

- disturbi cognitivi (~ 100 %)

- depressione (~ 40 %)

- psicosi, allucinazioni (~25%)*

* anche indotte dalla terapia sostitutiva iniziale

Patologie autoimmuni associate all’insufficienza surrenalica primitiva

- ipotiroidismo
- ipertiroidismo
- insufficienza ovarica/testicolare
- diabete mellito
- ipoparatiroidismo
- alopecia
- vitiligo
- gastrite atrofica
- anemia perniciosa

Crisi surrenalica acuta

Stato di insufficienza surrenalica acuta (emergenza medica) per:

1. evento stressante in paziente con insufficienza surrenalica cronica;
2. distruzione improvvisa delle ghiandole surrenali;
3. sospensione brusca di una terapia steroidea protratta

Clinica dell’iposurrenalismo acuto

- aspetto molto sofferente
- anoressia, nausea, vomito
- confusione mentale
- talora febbre (non elevata)
- ipotensione (shock ipovolemico)
- tachicardia
- talora pseudo-addome acuto

Insufficienza surrenalica
Diagnostica

Sospetto

- elementi clinici
- parametri di laboratorio di routine (ionemia, glicemia, formula leucocitaria)

Conferma

- dosaggi ormonali basali (cortisolemia, ACTH, event. renina, precursori steroidei e ormoni sessuali)
- test dinamici (ACTH test, CRH test, ipoglicemia insulinica)

Individuazione della patogenesi

- anticorpi anti-surrene
- Mantoux
- indagini radiologiche
- agoaspirato

ACTH
Difetto 21-idrossilasi
CHOLESTEROL
CHOLESTEROL DESMOLASE (CYP11A)
PREGNENOLONE
3ß-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE
PROGESTERONE
21-HYDROXYLASE (CYP21)
DEOXYCORTICOSTERONE
11ß-HYDROXYLASE (CYP11B2)
CORTICOSTERONE
18-HYDROXYLASE (CYP11B2)
18-OH CORTICOSTERONE
18-OXIDASE (CYP11B2)
ALDOSTERONE
17α-HYDROXYLASE (CYP17) 17,20-LYASE
17-OH PREGNENOLONE
17-OH PROGESTERONE
11-DEOXYCORTISOL
CORTISOL
11ß-HYDROXYLASE (CYP11B1)
DEAS
DEHYDROEPI-ANDROSTERONE
ANDROSTENEDIONE
TESTOSTERONE
5α-REDUCTASE
DIHYDROTESTOSTERONE
AROMATASE (CYP19)
ESTRONE
17ß-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE
ESTRADIOL
MINERALCORTICOIDI
GLUCOCORTICOIDI
ANDROGENI
ESTROGENI
GLOMERULOSA
FASCICULATA
RETICULARIS

ACTH
Difetto 17-idrossilasi
CHOLESTEROL
CHOLESTEROL DESMOLASE (CYP11A)
3ß-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE
21-HYDROXYLASE (CYP21)
11ß-HYDROXYLASE (CYP11B2)
18-HYDROXYLASE (CYP11B2)
18-OXIDASE (CYP11B2)
PREGNENOLONE
PROGESTERONE
DEOXYCORTICOSTERONE
CORTICOSTERONE
18-OH CORTICOSTERONE
ALDOSTERONE
17α-HYDROXYLASE (CYP17) 17,20-LYASE
17-OH PREGNENOLONE
17-OH PROGESTERONE
11-DEOXYCORTISOL
CORTISOL
11ß-HYDROXYLASE (CYP11B1)
DEAS
DEHYDROEPI-ANDROSTERONE
ANDROSTENEDIONE
TESTOSTERONE
5α-REDUCTASE
DIHYDROTESTOSTERONE
AROMATASE (CYP19)
ESTRONE
ESTRADIOL
17ß-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE
MINERALCORTICOIDI
GLUCOCORTICOIDI
ANDROGENI
ESTROGENI
GLOMERULOSA
FASCICULATA
RETICULARIS

ACTH
Difetto 3beta-idrossisteroido deidrogenasi
CHOLESTEROL
CHOLESTEROL DESMOLASE (CYP11A)
PREGNENOLONE
17α-HYDROXYLASE (CYP17) 17,20-LYASE
17-OH PREGNENOLONE
DEHYDROEPI-ANDROSTERONE
DEAS
AROMATASE (CYP19)
3ß-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE
PROGESTERONE
17-OH PROGESTERONE
ANDROSTENEDIONE
ESTRONE
17ß-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE
21-HYDROXYLASE (CYP21)
DEOXYCORTICOSTERONE
11-DEOXYCORTISOL
TESTOSTERONE
ESTRADIOL
11ß-HYDROXYLASE (CYP11B2)
CORTICOSTERONE
11ß-HYDROXYLASE (CYP11B1)
CORTISOL
5α-REDUCTASE
DIHYDROTESTOSTERONE
18-HYDROXYLASE (CYP11B2)
18-OH CORTICOSTERONE
18-OXIDASE (CYP11B2)
ALDOSTERONE
MINERALCORTICOIDI
GLUCOCORTICOIDI
ANDROGENI
ESTROGENI
GLOMERULOSA
FASCICULATA
RETICULARIS

Definizioni

Sindrome di Cushing

Quadro clinico determinato da un eccesso cronico di glicocorticoidi

Morbo di Cushing

Ipercortisolismo da ipersecrezione ipofisaria di ACTH

Cause di S. di Cushing

- Esogene
  - farmaci steroidei
- Endogene

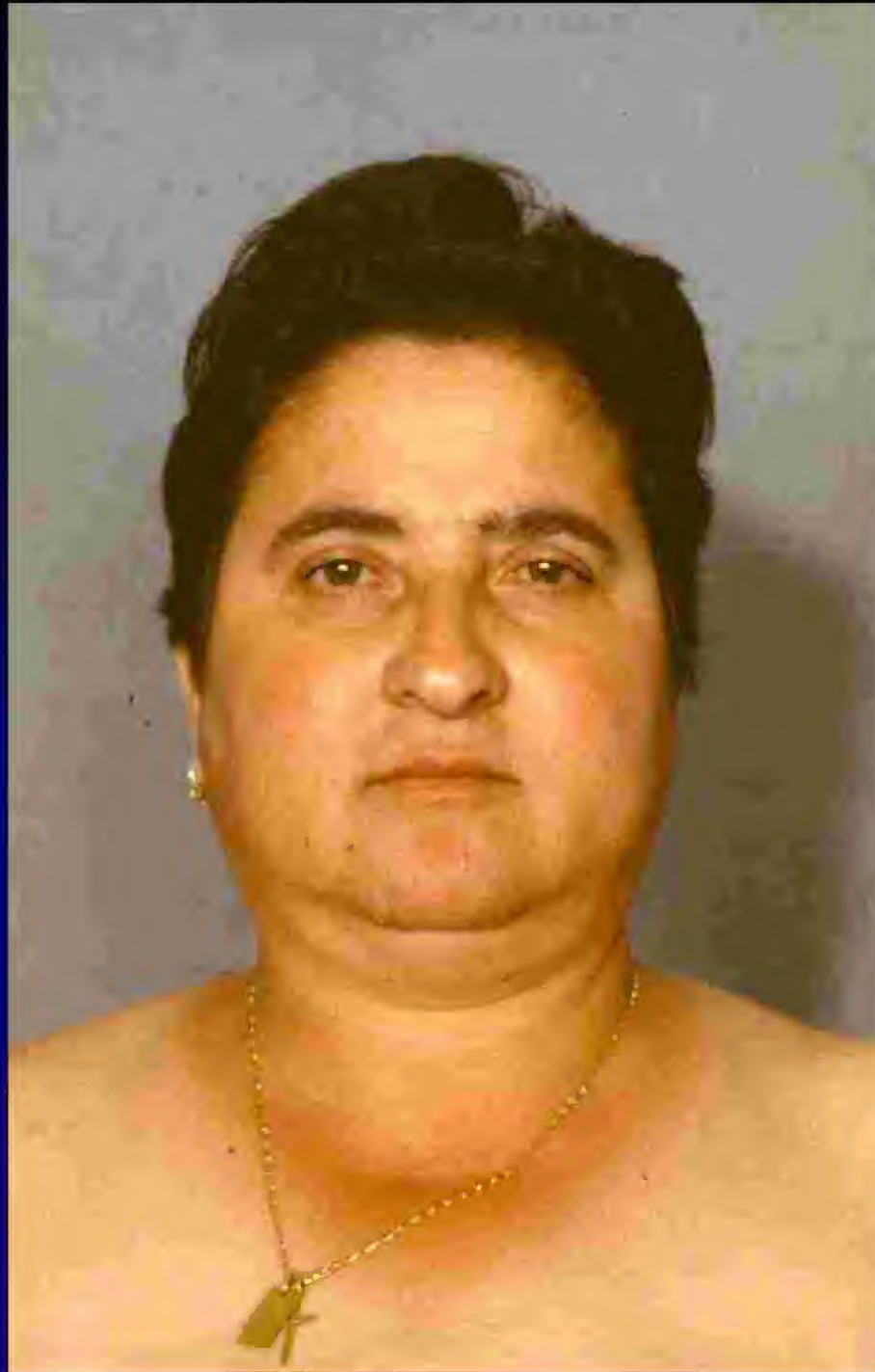
  ACTH dipendenti
  - adenomi ipofisari
  - tumori ectopici ACTH-secernenti
  - tumori ectopici CRH-secernenti

  ACTH indipendenti
  - adenomi e carcinomi surrenalici
  - iperplasia nodulare (recettori anomali)

Clinica dell'ipercortisolismo

- facies Cushingoide (arrotondata e rubizza)
- gibbo di bufalo, imbottimento fosse sopraclaveari
- obesità centrale con ipotrofia muscolare
- striae rubrae
- ecchimosi, fragilità cutanea
- possibile melanodermia
- disturbi psichici (depressione, s. bipolare)
- ipertensione arteriosa
- astenia, adinamia
- rachialgie, fratture spontanee, deformità scheletriche
- riduzione della libido e della potenza
- iperandrogenismo, alterazioni mestruali
- nefrolitiasi
- stato protrombotico

Manifestazioni psichiche nella s. di Cushing

- depressione (~ 50%, anche grave)
- euforia, sindrome bipolare

Alterazioni bioumorali nell'ipercortisolismo

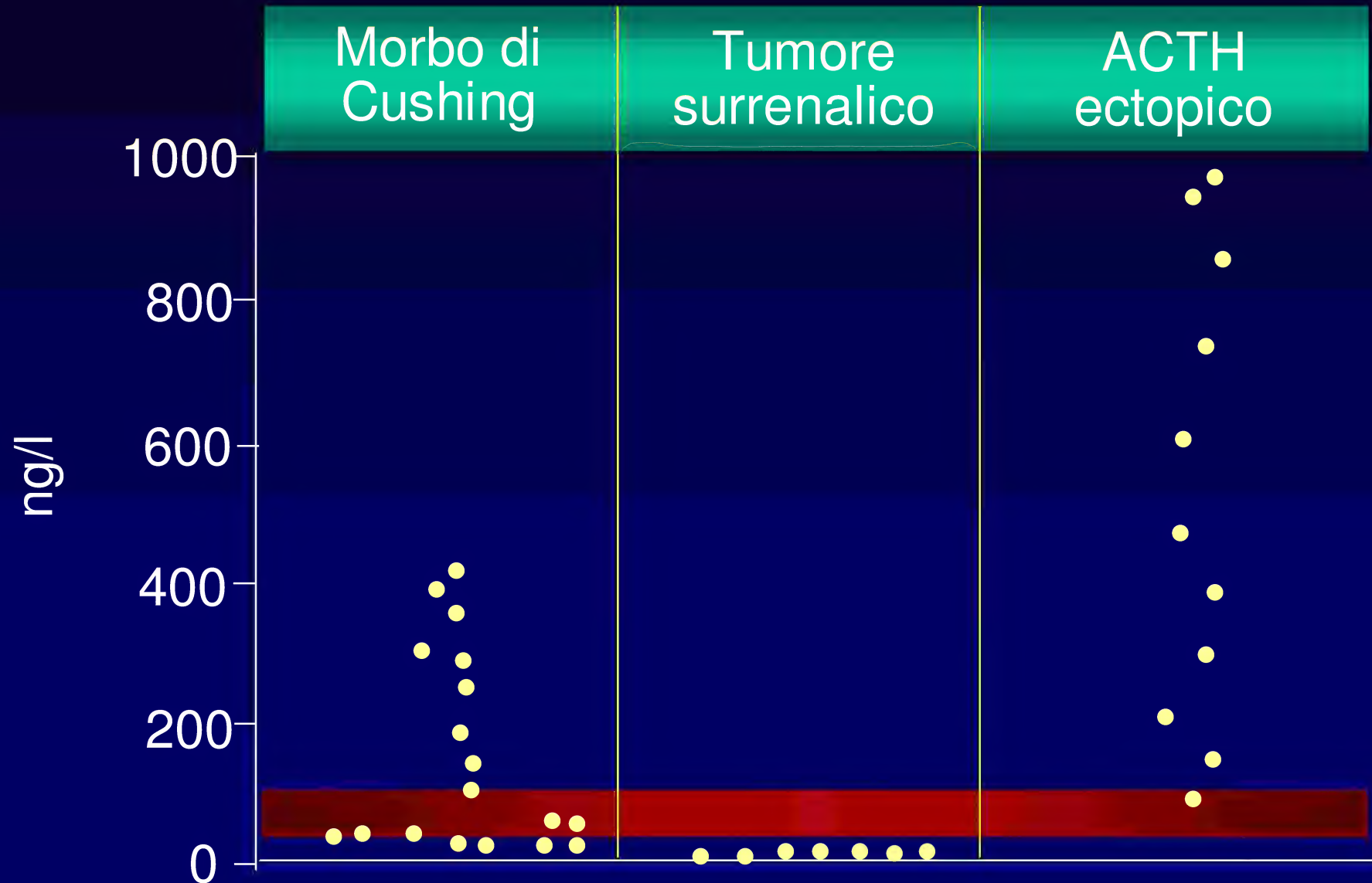
- frequente diabete mellito
- iperlipidemia
- talora ipokaliemia
- linfopenia ed eosinopenia relativa
- ipogammaglobulinemia
- ipercalciuria, iperfosfaturia

Legame del cortisolo alle proteine circolanti (%)

Frazione libera	Albumina	CBG
4	6	90

Diagnostica funzionale degli ipercortisolismi

- Parametri bioumorali basali
  - ACTH
  - cortisolo ematico o salivare (ore serali)
  - cortisoluria
- Test dinamici
  - soppressione con desametazone a basse dosi
    1 mg overnight
    2 mg per 2 giorni
  - soppressione con desametazone ad alte dosi
    8 mg overnight
    8mg per 2 giorni
  - stimolo con CRH

Livelli di ACTH nella Sindrome di Cushing

CONDIZIONI DI PSEUDO-CUSHING

- etilismo
- gravi stress
- insufficienza renale
- anoressia nervosa
- grave obesità
- depressione
- resistenza ai glucocorticoidi

Depressione
Disregolazione ipotalamica
appetito
sete
È cortisolo, oligomenorrea

Alterazioni test funzionali surrenalici nella depressione

1. aumentata cortisolemia con ritmo circadiano conservato

2. scarsa soppressione dopo desametazone

3. attenuata risposta dell'ACTH al CRH

Incidentaloma surrenalico

- Lesione espansiva surrenalica di riscontro incidentale, nel corso di indagini eseguite per altri motivi (TC, RM, ecografia)
- Evenienza oggi frequente (2-4% in età adulta, >10% nell’anziano)
- Necessario escludere lesioni maligne e iperfunzioni ghiandolari

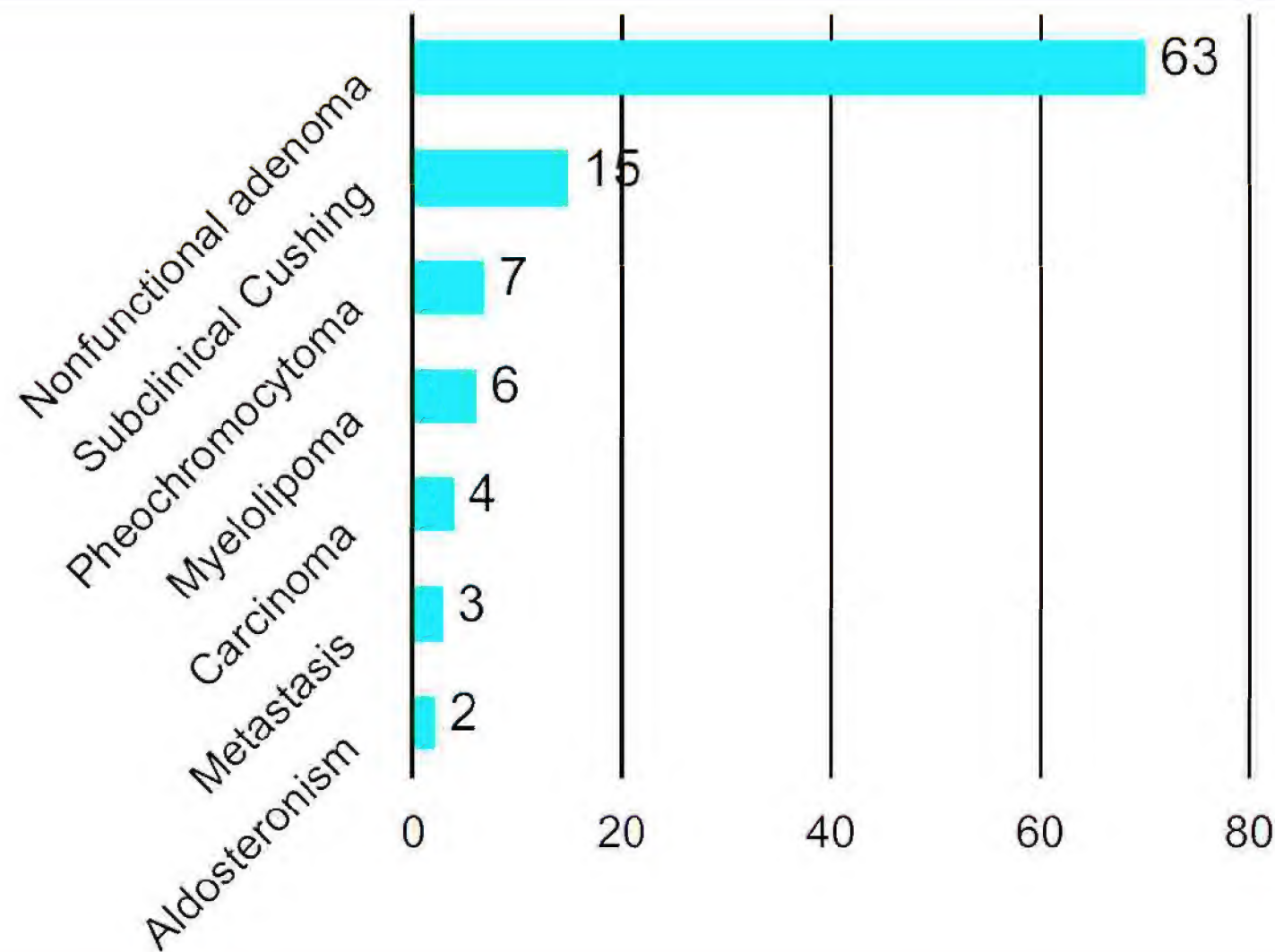
TABLE 1. Causes of adrenal masses

Hormone excess—up to 15% (5)
- Adenoma (aldosterone or cortisol)
- Carcinoma (any adrenal hormone)
- Pheochromocytoma
- Congenital adrenal hyperplasia[a]
- Massive macronodular adrenal disease[a]
- Nodular variant of Cushing's disease

No hormonal excess
- Adenoma
- Myelolipoma
- Neuroblastoma
- Ganglioneuroma
- Hemangioma
- Carcinoma
- Metastasis[a]
- Cyst
- Hemorrhage[a]
- Granuloma[a]
- Amyloidosis[a]
- Infiltrative disease[a]

[a] Bilateral etiologies.

Frequenza delle principali cause di incidentaloma surrenalico (n=380)

Arnaldi & Boscaro, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012

Valutazione dell'incidentaloma surrenalico

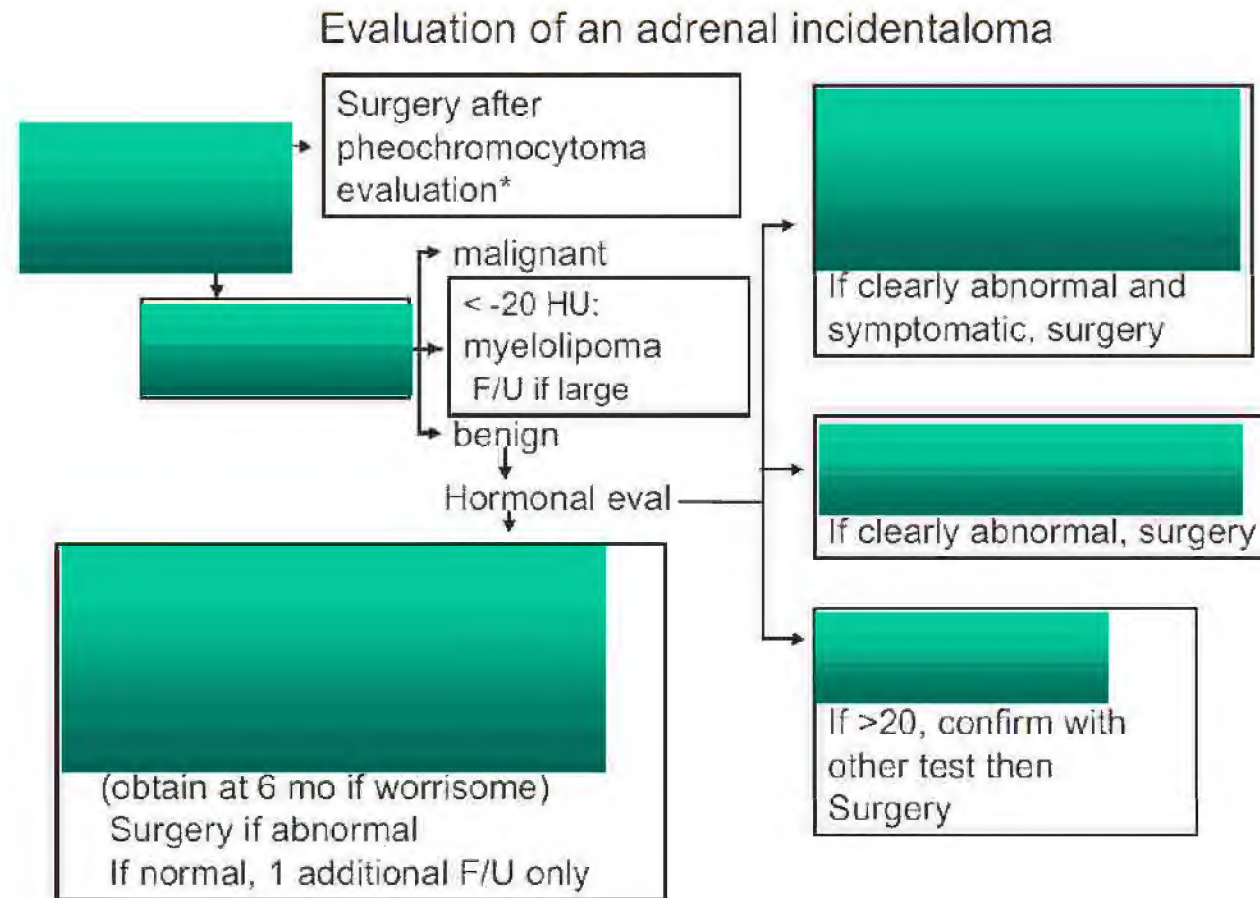



FIG. 1. Suggested evaluation of an incidentally found adrenal mass. *, Surgery for large masses without a cause that requires resection, *e.g.* tuberculosis. LN, Late-night; Aldo, aldosterone; Dex, dexamethasone; F/U, follow-up; eval, evaluation; mo, months.

Nieman JCE&M 2010